Клиническая онкогематология. 2026;19(1):27–38

Clinical oncohematology. 2026;19(1):27–38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-27-38

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-1-27-38

Профиль метилирования генов при онкогематологических заболеваниях

М.А. Михалева [1], ***А.А. Жернякова*** [1], ***О.Б. Крысюк*** [1,2], ***С.В. Сидоркевич*** [1]

[1] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

Gene Methylation Profile in Hematologic Malignancies

M.A. Mikhaleva [1], ***A.A. Zherniakova*** [1], ***O.B. Krysiuk*** [1,2], ***S.V. Sidorkevich*** [1]

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

[2] Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

РЕФЕРАТ

Онкогематологические заболевания характеризуются выраженной гетерогенностью опухолевого клона, обусловленной как генетическими нарушениями, так и эпигенетическими изменениями, включающими аномальное метилирование ДНК, нарушение регуляции модификаций гистонов и некодирующих РНК. Современные достижения в области технологий высокопроизводительного секвенирования подтвердили ключевую роль эпигенетических модификаций в регуляции динамических биологических процессов. За последние годы накоплены значительные данные о влиянии изменений в эпигенетических механизмах на развитие и дальнейшее прогрессирование гематологических опухолей. Анализ профиля метилирования позволяет определять уникальные эпигенетические сигнатуры, коррелирующие с клиническими исходами и рефрактерностью к противоопухолевой терапии. В настоящем обзоре систематизированы современные представления о роли метилирования ДНК в онкогематологии, различных методах его анализа и перспективах терапии, направленной на коррекцию эпигенетических нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпигенетика, метилирование ДНК, бисульфитная конверсия, онкогематологические заболевания.

Получено: 9 июля 2025 г.
Принято в печать: 30 ноября 2025 г.

ABSTRACT

Hematologic malignancies are characterized by a pronounced heterogeneity of tumor clone accounted for by both gene abnormalities and epigenetic changes including abnormal DNA methylation as well as impaired regulation of histone modifications and non-coding RNAs. Recent developments in high-throughput sequencing technology confirmed the key role of epigenetic modifications in the regulation of dynamic biological processes. Over the past years, a considerable body of knowledge has been generated to document the effect of changing epigenetic mechanisms on the development and further progression of hematologic tumors. The analysis of methylation profile leads to detecting the unique epigenetic signatures correlating with clinical outcomes and refractoriness to chemotherapy. This review systematizes current views on the role of DNA methylation in oncohematology and various methods of its analysis as well as the outlook for the therapy targeting the epigenetic abnormalities.

KEYWORDS: epigenetics, DNA methylation, bisulfite conversion, hematologic malignancies.

Received: July 9, 2025
Accepted: November 30, 2025

Для переписки: Мария Андреевна Михалева, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(905)207-27-01; e-mail: mariiamikhalev@gmail.com; mihaleva@niigt.ru

Для цитирования: Михалева М.А., Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Сидоркевич С.В. Профиль метилирования генов при онкогематологических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2026;19(1):27–38. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-27-38.

For correspondence: Mariia Andreevna Mikhaleva, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(905)207-27-01; e-mail: mariiamikhalev@gmail.com; mihaleva@niigt.ru

For citation: Mikhaleva M.A., Zherniakova A.A., Krysiuk O.B., Sidorkevich S.V. Gene Methylation Profile in Hematologic Malignancies. Clinical oncohematology. 2026;19(1):27–38. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-27-38.

ВВЕДЕНИЕ

Онкогематологические заболевания обладают высокой молекулярной гетерогенностью, включающей не только достаточно хорошо изученные генетические аберрации, но и эпигенетические изменения в опухолевых клетках. Кроме того, гематологические опухоли часто рецидивируют или становятся рефрактерными к лекарственному воздействию, что подчеркивает необходимость разработки инновационных стратегий противоопухолевой терапии для улучшения прогноза заболевания у данной категории пациентов.

Исследования последних лет раскрыли роль рекуррентных мутаций в аномальных профилях метилирования ДНК. Было продемонстрировано, что мутации в генах-регуляторах эпигенетических процессов (*DNMT3A*, *TET1/2*, *IDH1/2* и др.) изменяют паттерны метилирования, способствуя онкогенезу [1].

Эпигенетическая регуляция играет ключевую роль в процессах репликации, репарации и транскрипции ДНК. Развитие методов исследования эпигенетического профиля позволило изучить его роль в гемопоэзе и описать особенности эпигенома при онкогематологических заболеваниях [1, 2]. Изменения в генах, регулирующих метилирование/деметилирование ДНК, могут быть обратимыми, что делает их привлекательными мишенями для таргетного воздействия. Гипометилирующие агенты и ингибиторы гистондеацетилазы продемонстрировали высокую эффективность в лечении миелоидных и лимфоидных опухолей, подтверждая ключевую роль эпигенетической регуляции в онкогенезе [3, 4].

Цель настоящей публикации — изучить значение профиля метилирования ДНК и методы их исследования при различных онкогематологических заболеваниях.

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Эпигенетическая регуляция онкогематологических заболеваний основывается на хроматин-зависимых процессах, которые регулируют ДНК-матричные операции [5]. Хроматин представляет собой макромолекулярный комплекс из ДНК и гистонов, служащий основой для упаковки генома. Гистоны H2A, H2B, H3 и H4 высоко консервативны и формируют ядро нуклеосом. Гистон H1 связывается с линейной ДНК между нуклеосомами, образуя структуры более высокого порядка [6].

Эпигенетический контроль включает модификации ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и нарушение экспрессии некодирующих РНК (нкРНК). Эпигенетическая регуляция онкогематологических заболеваний базируется на следующих основных механизмах: метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, дисфункция нкРНК [1, 2, 7, 8].

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы ($-CH_3$) к атому углерода в позиции 5 азотистого основания цитозина (C_5) в составе CpG (цитозин-фосфат-гуанин)-динуклеотидов, находящихся в промоторной области и в экзоне 1 генов [9]. Таким образом, метилирование ДНК, действуя как «генетический переключатель», регулирует экспрессию генов [1].

Модификациям в гистонах подвергаются N-концевые участки, не входящие в состав нуклеосомной глобулы. Ацетилирование гистонов — это добавление ацетильной группы ($-CH_3CO$) к гистонам, что делает хроматин более «открытым» и активирует транскрипцию [9–11]. Метилирование гистонов — добавление ($-CH_3$), которое может как активировать, так и подавлять экспрессию генов в зависимости от гистона и положения модифицированного аминокислотного остатка [9, 10]. Например, метилирование гистонов H3K4, H3K36 и H3K79 чаще связано с активным состоянием эухроматина, тогда как метилирование H3K9, H3K27 и H4K20 в основном приводит к формированию репрессивного гетерохроматина [12], а метилирование аргинина, как правило, ассоциируется с активацией генов [13].

Некодирующие РНК — это длинные (> 200 нуклеотидов) и короткие (18–25 нуклеотидов) РНК, которые регулируют экспрессию генов, обладают высоким уровнем тканеспецифичной экспрессии, но не кодируют белки [14–16].

Таким образом, при онкогематологических заболеваниях происходят следующие эпигенетические модификации (рис. 1). **Ацетилирование гистонов:** семейство BET (бромодомен-содержащие белки) — глобальные корегуляторы транскрипции, связывающиеся с ацетилированными лизинами [17, 18]; KAT (лизин ацетилтрансферазы) присоединяют ацетильную группу и открывают доступ факторам транскрипции [19–21]; HDAC (гистондеацетилазы) катализируют удаление ацетильной группы N-конца гистонов, что усиливает связь между гистонами, приводит к конденсации хроматина и, как следствие, к репрессии генов [22–26]. **Метилирование гистонов:** метил-гистон-связывающие белки распознают и связываются с метилированными остатками лизина

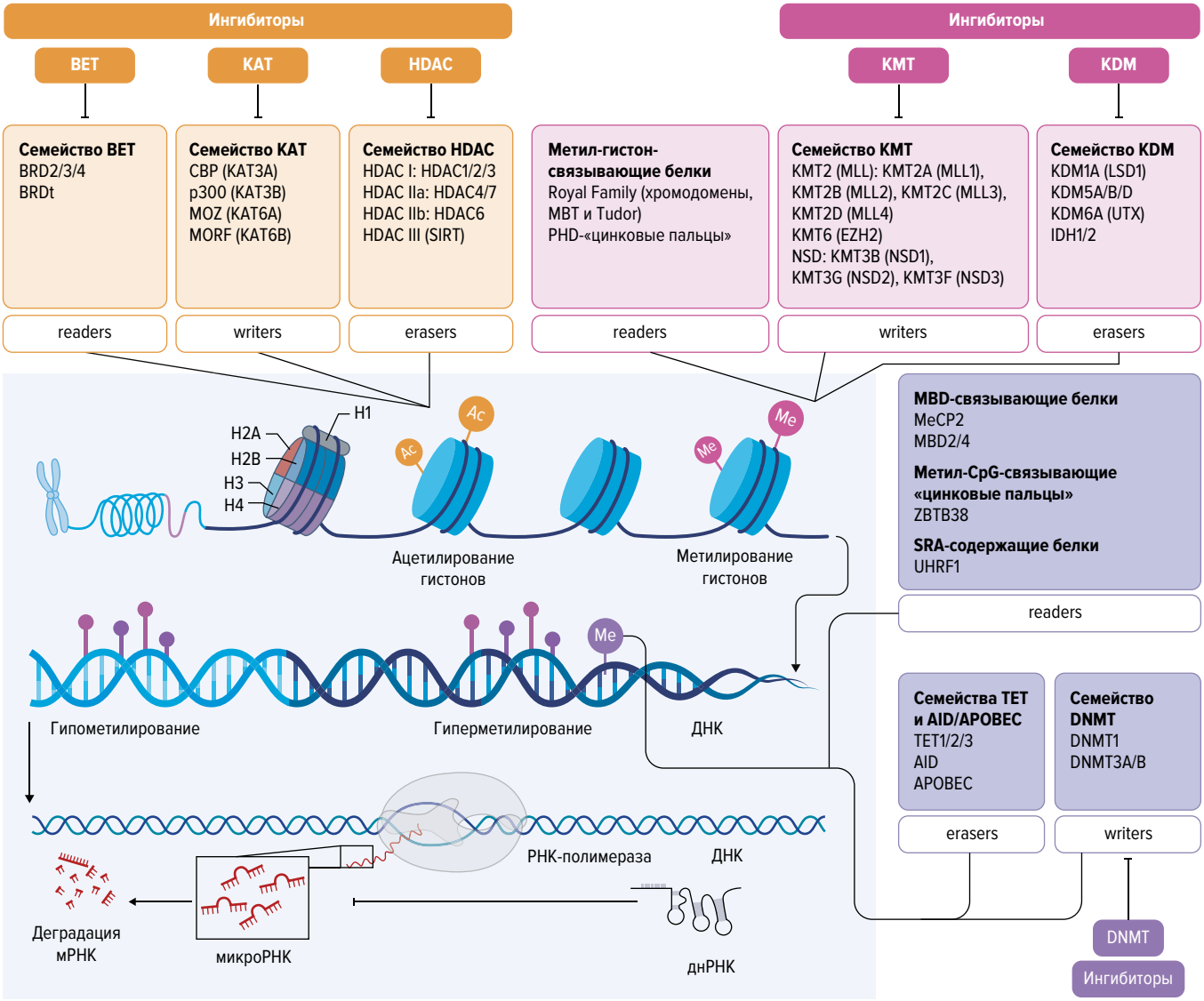

Рис. 1. Эпигенетические модификации при онкогематологических заболеваниях (рисунок создан с помощью BioRender. Mikhaleva M., 2025. https://BioRender.com/t656lt0)

Ac — ацетилирование; erasers («стиратели») — ферменты, удаляющие посттрансляционно модифицированные (ПТМ) белки; Me — метилирование; readers («читатели») — ферменты, распознающие ПТМ-белки; writers («писатели») — ферменты, вызывающие модификацию гистонов; днРНК — длинные некодирующие РНК; микроРНК — короткие некодирующие РНК.

Fig. 1. Epigenetic modifications in hematologic malignancies (created with BioRender. Mikhaleva M., 2025. https://BioRender.com/t656lt0)

Ac — acetylation; erasers — enzymes that remove post-translationally modified (PTM) proteins; Me — methylation; readers — enzymes that recognize PTM proteins; writers — enzymes that cause histone modification; днРНК — long non-coding RNAs; микроРНК — short non-coding RNAs.

или аргинина, контролируя транскрипцию генов и поддерживая эпигенетическую память [27–29]; KMT (лизиновые метилтрансферазы) катализируют перенос метильных групп на лизиновые остатки в гистонах [30–39]; KDM (лизиновые деметилтрансферазы) — ферменты, удаляющие метильные группы и поддерживающие баланс эпигенетических меток [40–46]. **Метилирование ДНК:** MBD-содержащие белки — семейство белков, обладающих метил-CpG-связывающими доменами (MBD) для специфической связи с метилированными CpG-островками в ДНК; участвуют в подавлении транскрипции генов, поддержании стабильности генома и клеточной дифференцировке [47–53]; метил-CpG-связывающие «цинковые пальцы» — подкласс структурных белковых доменов, стабилизированных ионами цинка и связывающихся с метилированными CpG-островками, что приводит к репрессии генов, поддержанию гетерохроматина [53–58]; SRA-содержащие белки — SRA-домен является белковым модулем, связывающимся с метилированной ДНК, распознающим гиперметилирование CpG-сайтов и тем самым поддерживающим эпигенетическую информацию во время репликации и регуляции транскрипции [53, 59–62]. **Деметилирование ДНК:** ДНК-метилтрансферазы (DNMT) — ферменты, осуществляющие перенос метильной группы на цитозины [8, 63–76]; семейство TET-диоксигеназ отвечает за процесс деметилирования ДНК посредством окисления метилцитозина [77–81]; семейство AID/APOBEC дезаминирует цитидин в составе нуклеиновых кислот с образованием урацила [82–90]. **МикроРНК и днРНК** регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [91–95].

МЕТИЛИРОВАНИЕ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Метилирование является фундаментальным эпигенетическим механизмом, при котором происходят модификации ДНК без изменения ее нуклеотидной последовательности. Данный процесс эпигенетического подавления экспрессии генов закреплен в ходе эволюции. Образование метилцитозина ведет к конденсации хроматина, препятствует присоединению транскрипционных факторов к своим мишеням на ДНК, таким образом ингибируя считывание информации [1, 2, 8, 96, 97].

Метилирование ДНК в нормальных клетках

Участки CpG распределены по всему геному человека и в нормальных соматических клетках высоко метилированы, за исключением CpG-островков и энхансеров [98–102]. CpG-островки — богатые GC (гуанин, цитозин) последовательности длиной 500–2000 пар оснований, которые в норме не метилированы [99, 100, 103] и содержатся в 70 % промоторных областей генов [104]. Однако промоторы многих онкогенов в нормальных клетках метилированы, что подавляет их активность [105].

В норме метилирование ДНК поддерживает баланс между самообновлением гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их дифференцировкой, подавляя гены, экспрессия которых не требуется для конкретной клеточной линии [1]. Было продемонстрировано, что эпигенетический ландшафт меняется на разных этапах дифференцировки ГСК. Тем не менее паттерн метилирования цитозинов в CpG-последовательностях формируется на ранних этапах развития кроветворной системы и является наследуемым [2].

Таким образом, роль метилирования для организма заключается в регуляции экспрессии генов, поддержании стабильности генома, клеточной дифференцировке и импринтинге (регуляции экспрессии генов в зависимости от родительского происхождения) [53, 106].

Метилирование ДНК в опухолевых клетках

Гиперметилирование промоторных CpG-островков подавляет активность генов-супрессоров опухолей и других функциональных генов. Например, гиперметилирование генов *CDKN2A* и *CDKN2B* приводит к потере контроля над клеточным циклом, гена *MLH1* — к микросателлитной нестабильности, гена *BRCA1*, ответственного за репарацию ДНК, — к накоплению мутаций. Супрессия генов-регуляторов клеточной адгезии *CDH1* и *CDH13* способствует инвазии и метастазированию [8, 96, 97, 106, 107]. Следовательно, гиперметилирование может приводить к потере контроля над пролиферацией, апоптозом и репарацией ДНК, что способствует злокачественной трансформации.

Гипометилирование (потеря метильных групп в регионах, которые в норме метилированы) активирует онкогены и поддерживает нестабильность генома [8, 96, 97]. Исследования с использованием полногеномного секвенирования показали, что гипометилирование ДНК обнаруживается в основном в частично метилированных доменах (partially methylated domains, PMD) — мегабазовых блоках ДНК. PMD составляют примерно половину генома и представляют собой репрессивную структуру хроматина, связанную с ядерной пластинкой (фибриллярной сетью жесткой структуры, подстилающей ядерную мембрану), поздней репликацией и повышенной частотой соматических мутаций [106]. Например, «включение» онкогенов *MYC* запускает процесс неконтролируемой пролиферации, а *RAS* — активации сигнальных клеточных путей роста [8, 96, 97, 107]. Таким образом, гипометилирование приводит к хромосомной нестабильности, ингибированию импринтинга (эффект, связанный с передачей генов в неизмененном виде) и патологической активации ретротранспозонов («мобильных» генетических элементов 1-го типа), а также аберрантной экспрессии генов.

Метилирование в периферийных зонах CpG-островков и энхансерах, в норме слабо метилированных, нарушает связывание транскрипционных факторов и подавляет работу энхансеров. Потеря метилирования транспозонов («мобильных» генетических элементов) и повторяющихся последовательностей приводит к их аномальной экспрессии и нарушению регуляции сигнальных путей [8, 106].

Метилирование ДНК при онкогематологических заболеваниях

В базе PubMed® NCBI (National Library of Medicine) выполнен систематический поиск исследований по терминам словаря медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings, MeSH), ключевым словам и с применением логических операторов.

Поисковый запрос сформирован следующим образом: (“DNA methylation”[MeSH Terms] OR “DNA methylation”[Title/Abstract] OR “methylation”[Title/Abstract]) AND (“hematologic neoplasms”[MeSH Terms] OR “hematologic malignancies”[Title/Abstract] OR “hematologic disorder*”[Title/Abstract] OR “leukemia”[MeSH Terms] OR “leukemia”[Title/Abstract] OR “lymphoma”[MeSH Terms] OR “lymphoma”[Title/Abstract] OR “myelodysplastic syndrome*”[MeSH Terms] OR “myelodysplastic syndrome*”[Title/Abstract] OR “multiple myeloma”[MeSH Terms] OR “multiple myeloma”[Title/Abstract] OR “myeloproliferative disorders”[MeSH Terms] OR “myeloproliferative disorder*”[Title/Abstract] OR “myeloproliferative neoplasm*”[Title/Abstract] OR “acute myeloid leukemia”[Title/Abstract] OR “AML”[Title/Abstract] OR “chronic lymphocytic leukemia”[Title/Abstract] OR “CLL”[Title/Abstract] OR “acute lymphoblastic leukemia”[Title/Abstract] OR “ALL”[Title/Abstract] OR “Hodgkin lymphoma”[Title/Abstract] OR “non-Hodgkin lymphoma”[Title/Abstract] OR “diffuse large B-cell lymphoma”[Title/Abstract] OR “DLBCL”[Title/Abstract]) AND (“epigenomics”[MeSH Terms] OR “epigenomics”[Title/Abstract] OR “epigenetics”[Title/Abstract] OR “epigenetic therapy”[Title/Abstract] OR “hypomethylating agents”[Title/Abstract] OR “azacitidine”[Title/Abstract] OR “decitabine”[Title/Abstract] OR “gene expression”[MeSH Terms] OR “gene expression”[Title/Abstract]).

Начальный поиск проводили без фильтров и ограничений по дате публикаций (рис. 2).

Дополнительно для оценки использования гипометилирующих препаратов у пациентов с онкогемато-

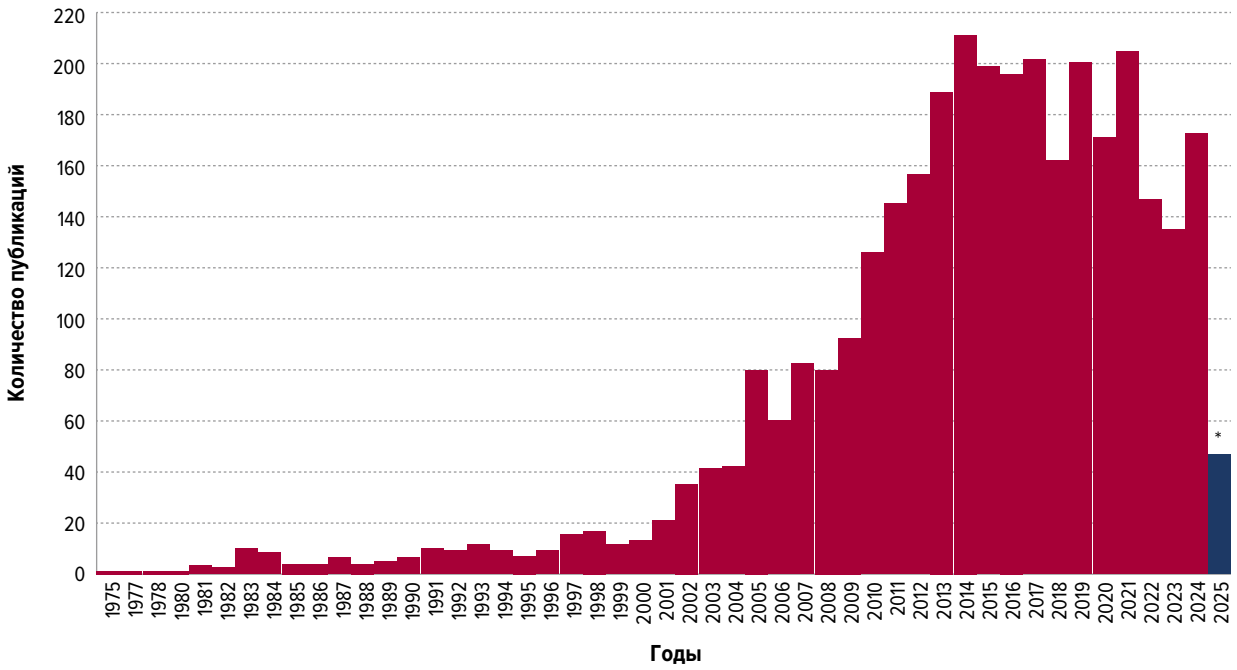

Рис. 2. Количество публикаций по поисковому запросу “DNA methylation” AND “hematologic neoplasms” в базе данных PubMed
* С января по март 2025 г.

Fig. 2. Number of results of “DNA methylation” AND “hematologic neoplasms” search query in the PubMed database
* From January to March, 2025.

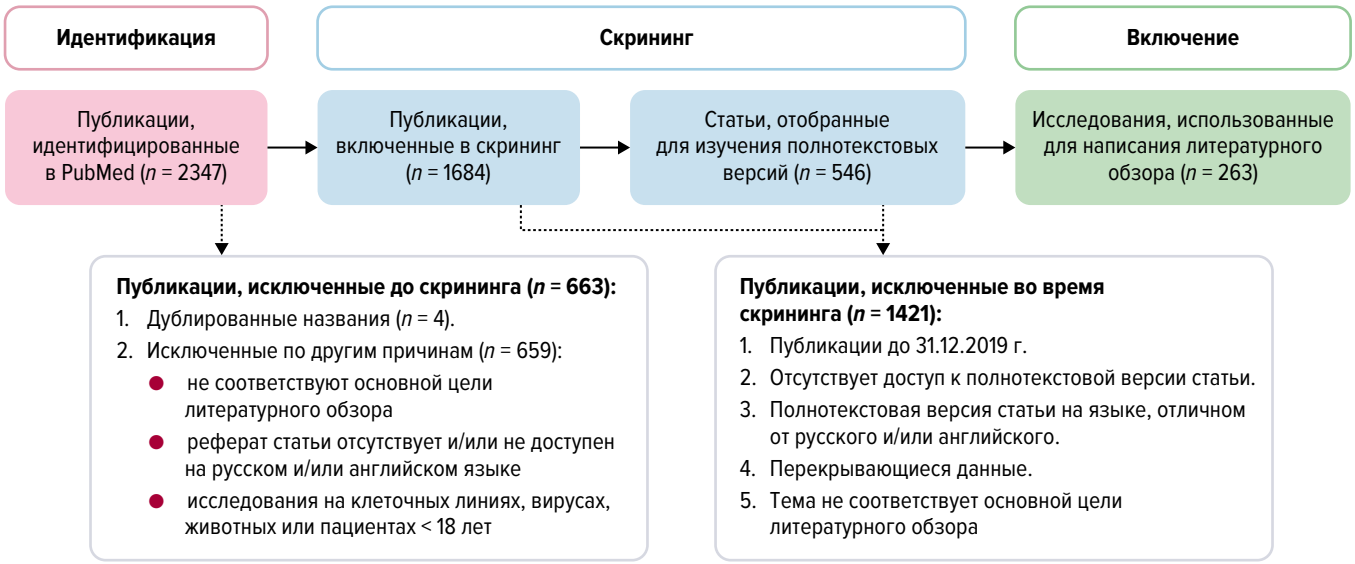

Рис. 3. Блок-схема включения опубликованных работ в анализ по теме исследования

Fig. 3. Flow chart of including the published papers into the study-related analysis

логическими заболеваниями применялся фильтр на тип публикации: AND ((“systematic review”[Publication Type] OR “meta-analysis”[Publication Type]) OR (“clinical trial”[Publication Type] OR “randomized controlled trial”[Publication Type])).

В анализ включали статьи на русском или английском языке, опубликованные в рецензируемых журналах (рис. 3).

Для проверки точности данных часть публикаций анализировали повторно. В случае, когда одни и те же или перекрывающиеся данные представлены в нескольких исследованиях, учитывали только самое последнее и/или самое качественное исследование. Таким образом, сформирован пул публикаций для написания настоящего литературного обзора.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Аберрантное метилирование ДНК при онкогематологических заболеваниях включает гипометилирование на уровне генома, гипер- или гипометилирование CpG-островков [8]. Потеря функции или дисфункция

Таблица 1. Ключевые эпигенетические регуляторы метилирования ДНК при онкогематологических заболеваниях

Регулятор	Уровень экспрессии
MBD-связывающие белки [47, 48, 53]	
MeCP2	↑: ХМЛ [51], ХЛЛ [52] Регулирует экспрессию SOCS5 Т-ОЛЛ [49]
MBD2	↑: ХМЛ [51], ХЛЛ [52]
MBD4	↑: ХМЛ [51]
Метил-CpG-связывающие «цинковые пальцы» [53–57]	
Kaiso	↓: пролиферация клеток увеличивается и блокируется дифференцировка гранулоцитов при бластном кризе ХМЛ [55]
ZBTB38	↑: НХЛ [58]
SRA-содержащие белки [53, 59–61]	
UHRF1	↑: ОМЛ [62]
DNMT [63–66]	
DNMT1	↑: ОЛЛ [75], ОПЛ [67], ОМЛ [8, 68, 74], МДС [8], ХМЛ [8, 68], ЛБ [69], ДВКЛ [72], ПГИ-ДВКЛ [73], ММ [8, 76]
DNMT3A	↑: ОМЛ [68, 70], бластный криз ХМЛ [68] Изменение активности DNMT3A при МДС, ОМЛ и МПН приводит к усилению самообновления клеток, нарушению их дифференцировки, снижению экспрессии генов *FLK2*, *IKAROS* и *PU.1*, а также повышению экспрессии генов *GATA3*, *STAT1*, *MEIS1*, *RUNX1*, *MSN* и *VSN* [2]
DNMT3B	↑: ОМЛ [8, 68], МДС [8], ХМЛ [8, 68], ЛБ [69, 71], Т-ОЛЛ [71], ДВКЛ [72], ММ [8] ↓: ОМЛ [70], ХЛЛ [52], ПГИ-ДВКЛ [73]
Семейство TET	
TET1	↓: ОМЛ [77–79, 81], ХЛЛ [80] Изменение активности TET1 при ОМЛ приводит к усилению самообновления клеток, сдвигу дифференцировки в сторону В-клеточного ростка, снижению экспрессии генов *GNA14*, *CD74*, *CTNNB1* и *SMAD2/4*, а также повышению экспрессии генов *HOXA9*, *MEIS1* и *PBX3* [2]
TET2	↑: ОМЛ [79, 81], ХЛЛ [80] Изменение активности TET2 при МДС, ОМЛ и Т-ОЛЛ приводит к усилению самообновления клеток, сдвигу дифференцировки в сторону миелоидного ростка, снижению экспрессии генов *GATA1/2*, *MAC-1* и *GR-1*, а также повышению экспрессии генов *MEIS1* и *EVI1* [2]
TET3	↑: ОМЛ [79, 81]; ↓: ХЛЛ [80]
Семейство AID/APOBEC [82, 83, 87–90]	
AID/APOBEC	↑: HBV-ДВКЛ [86]
APOBEC	↑: ХЛЛ [84], пПКЛ [85]

↑ — гиперэкспрессия; ↓ — гипоэкспрессия; HBV-ДВКЛ — вирус гепатита В-ассоциированная ДВКЛ; Т-ОЛЛ — Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; МПН — миелопролиферативное новообразование; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ПГИ-ДВКЛ — первичная гастроинтестинальная ДВКЛ; пПКЛ — первичный плазмоклеточный лейкоз; ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз.

ключевых ферментов, связанных с метилированием ДНК, наблюдаются при таких злокачественных новообразованиях, как миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), неходжкинские лимфомы и др. (табл. 1).

Механизмы потери функции генов связаны с мутациями в них и сайленсингом (подавлением экспрессии), опосредованным гиперметилированием. Кроме того, потеря функции двух генов, кодирующих ферменты-регуляторы метилирования ДНК, может приводить к синергическому эффекту (например, потеря *TET2* совместно с *DNMT3A* при ОМЛ) [2].

Таким образом, дисфункция эпигенетических регуляторов приводит к активации механизмов развития онкогематологических заболеваний, а их дальнейшее изучение открывает пути для разработки персонализированных подходов к лечению опухолей данной группы.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ СИГНАТУРЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Специфические паттерны метилирования ДНК в определенных участках генома, коррелирующие с показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также с частотой развития рецидивов и рефрактерным течением заболевания, называются прогностическими сигнатурами метилирования ДНК (табл. 2). Эпигенетические сигнатуры позволяют стратифицировать пациентов на группы риска и оптимизировать протоколы лечения.

Изменения паттерна метилирования ДНК нарастают по мере прогрессирования опухоли и связаны с неблагоприятным течением лимфопролиферативных заболеваний. Например, гетерогенность аберрантного метилирования ДНК наиболее высока у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, множественной миеломой и фолликулярной лимфомой [1]. Однако на сегодняшний день механизмы корреляции эпигенетической и генетической клональной гетерогенности четко не описаны, что требует дальнейших исследований.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

В области изучения эпигенетики существует значительное число методов определения сайтов аберрантного метилирования ДНК, которые можно разделить на две основные категории: 1) методы для выявления новых паттернов метилирования, 2) методы оценки метилирования в конкретных регуляторных областях/генах [127].

В основе большинства методов, применяемых при анализе маркеров метилирования ДНК, лежит бисульфитная конверсия, ставшая «золотым стандартом» качества экспериментов [127, 128]. Принцип заключается в обработке ДНК бисульфитом натрия, который дезаминирует неметилированные цитозины в урацил, оставляя метилированные цитозины неизменными [129]. Методы определения метилирования ДНК основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР), микроматричном анализе и секвенировании (табл. 3). В настоящее время широко используются бисульфитные методы, а метил-специфичная ПЦР остается самым распространенным способом исследования.

Таблица 2. Статус метилирования генов (эпигенетические сигнатуры) при онкогематологических заболеваниях

Нозология	Ген	Статус метилирования	Прогноз	Источник
ОМЛ	*DNMT3A*	Гипометилирование	Неблагоприятный в группе больных ОМЛ с нормальным кариотипом	[8]
	DNMT3B	Гиперметилирование	Неблагоприятный в группе больных ОМЛ с нормальным кариотипом	[108]
	TET1, TET2, TET3	Гиперметилирование	Неблагоприятный, снижение показателей ОВ	[8]
	CDKN2A, CDKN2B	Гиперметилирование	Снижение показателей ОВ и частоты полных ремиссий	[109]
	CEBPA	Гиперметилирование	Улучшение показателей ОВ	[109]
ОПЛ	*DNMT1*	Отсутствие метилирования	Неизвестно	[8]
Т-ОЛЛ	Глобальное гиперметилирование ДНК		Неизвестно	[110]
	TET2	Гипо-(не)метилирование	Агрессивное течение заболевания	[8, 111]
	CDKN2A, CDKN2B, CDK4	Гиперметилирование	Неизвестно	[112]
МДС	Глобальное гиперметилирование ДНК		Снижение показателей ВБП и ОВ	[113, 114]
	CDH1, CDKN2B, ERα, HIC1, RAD51, SOCS1	Гиперметилирование	Гиперметилирование *CDKN2B* связано с трансформацией в ОМЛ, в остальных случаях — снижение показателей ОВ	[8, 109, 115]
ХММЛ	*TET2*	Гиперметилирование	Неизвестно	[116]
БК-ХМЛ	*DNMT3A*	Гипометилирование	Неизвестно	[8]
ММ	Глобальное гипометилирование ДНК		Прогрессирование МГНЗ в ММ, в остальном — неизвестно	[117–119]
	DNMT3A	Гипометилирование	Снижение показателей ОВ	[120]
	VHL, SOCS1, DAPK	Гиперметилирование	Неизвестно	[2, 117, 121]
	APC, PAX1, SOC2, CDKN2A	Гиперметилирование при наличии t(4;14)	Неизвестно	[118]
	GPX3, RBP1, SPARC, TGFBI	Гиперметилирование	Неблагоприятный	[118]
ХЛЛ	Глобальное гипометилирование ДНК		Неблагоприятный, сокращение времени до начала 1-й линии терапии	[122, 123]
	ZAP70, FMOD, ADAMTS17, DNMT3A	Гипометилирование	Неизвестно	[122]
ФЛ	Глобальное гипометилирование ДНК		Неизвестно	[118]
ЛХ	Глобальное гипометилирование ДНК		Неизвестно	[124]
ДВКЛ	Глобальное гиперметилирование ДНК		Неизвестно	[118]
	SMAD1	Гиперметилирование	Резистентность к ХТ	[125]
НХЛ	*MBD2* (rs603097, –2176C>T)	Гиперметилирование	Благоприятный	[50]
ЛБ	Глобальное гипометилирование ДНК		Неизвестно	[126]
	Гены сигнального пути JAK-STAT	Гиперметилирование	Неизвестно	[126]

Т-ОЛЛ — Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; БК-ХМЛ — бластный криз хронического миелоидного лейкоза; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; ЛХ — лимфома Ходжкина; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОВ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ХТ — химиотерапия.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ингибиторы DNMT являются ключевым классом гипометилирующих препаратов, механизм действия которых основан на блокировке ДНК-метилтрансфераз с последующей реактивацией генов-супрессоров опухолей. Основные препараты, зарегистрированные для клинического применения, — азацитидин и децитабин, эффективность и безопасность применения которых детально описаны во многих исследованиях [3].

Гуадецитабин (SGI-110) — гипометилирующий препарат 2-го поколения, состоящий из динуклеотида децитабина и деоксигуанозина. Благодаря медленному высвобождению активного вещества обладает пролонгированным действием и улучшенным профилем безопасности. Препарат устойчив к дезаминированию под действием цитидиндезаминазы. В настоящее время проходят клинические исследования при МДС и ОМЛ [136].

Цедазуридин — ингибитор цитидиндезаминазы, который катализирует деградацию пиримидиновых аналогов. Препарат ASTX727 — это фиксированная комбинация децитабина и цедазуридина, одобренная для терапии МДС и ХММЛ в США и Канаде [137].

MG98 — олигонуклеотид, подавляющий экспрессию DNMT1. Проведены доклинические исследования при Т-ОЛЛ, однако данные об эффективности отсутствуют [138].

Несмотря на то что белки семейства TET играют важную роль в процессе деметилирования ДНК, в настоящее время механизм их ингибирования в лечении онкологических заболеваний не используется. В первую очередь это связано с двойной ролью TET в онкогенезе. Данные белки являются и супрессорами, и стимуляторами опухолевого роста. Кроме того, отсутствуют молекулы, которые могут действовать

Таблица 3. Основные методы исследования метилирования ДНК [130–135]

Метод	Принцип	Применение	Преимущества	Недостатки
Метил-специфичная ПЦР	Использование праймеров, специфичных к неметилированным и метилированным последовательностям ДНК после бисульфитной конверсии	Анализ метилирования отдельных генов	Быстрота, низкая стоимость, высокая чувствительность (0,1 % метилированных аллелей), не требует клонирования и использования метилчувствительных рестриктаз	Качественный результат, неполная конверсия среди CpG-богатых регионов, требует использования контрольных образцов
Микроматричный анализ	ДНК, обработанную бисульфитом, денатурируют для гибридизации с CpG-специфическими зондами, иммобилизованными на матрице	Использование чипов (например, Illumina Methylation EPIC), покрывающих до 850 000 CpG-сайтов	Высокая пропускная способность, требуется небольшое количество ДНК (100–200 нг), определение 2,5 % CpG-нуклеотидов, полногеномное сканирование, бóльшая простота и доступность в сравнении с секвенированием	Более низкое разрешение, обнаружение метилирования только в повторяющихся последовательностях генома
Секвенирование по Сэнгеру	Определение последовательности ДНК после бисульфитной обработки	Анализ конкретных генов и регионов	Высокая точность, количественная оценка	Низкая пропускная способность, высокая стоимость из-за большого числа образцов
Пиросеквенирование	Количественный анализ метилирования на основе регистрации высвобождения пирофосфата при включении нуклеотида в цепочку ДНК	Определение уровня метилирования в конкретных участках	Количественные результаты, высокая точность	Ограниченная длина фрагментов, высокая стоимость оборудования
Таргетное бисульфитное секвенирование	Секвенирование выбранных локусов ДНК после бисульфитной конверсии	Детальный анализ метилирования в определенных областях генов, проверка данных, полученных методом полногемного бисульфитного секвенирования	Высокая точность, анализ нескольких участков, снижение затрат на исследования	Требует предварительного знания регионов
Бисульфитное секвенирование с уменьшенной репрезентативностью	Основано на применении рестриктазы Msp I для обогащения ДНК с участками CpG всего генома до стандартной бисульфитной конверсии и создания библиотеки	Анализ метилирования в CpG-богатых регионах	Сокращение раундов секвенирования для получения данных, сопоставимых по качеству с методами полногемного бисульфитного секвенирования, позволяет выявлять метилирование регуляторных областей, более экономичный метод	Возможен пропуск метилирования в CpG-обедненных регионах (например, интронах, энхансерах)
Полногеномное бисульфитное секвенирование	Полногеномное секвенирование после бисульфитной конверсии	Полное картирование метилирования для получения информации о новых паттернах метилирования	Высокая точность, полный охват генома, большой массив данных, малое исходное количество ДНК	Высокая стоимость, относительная сложность биоинформатического анализа данных

как селективные ингибиторы с приемлемым уровнем токсичности [8].

В настоящее время проводится большое число клинических исследований, в которых изучается эффективность ингибиторов DNMT как в монотерапии, так и в комбинациях со стандартными схемами химиотерапии для лечения пациентов с гематологическими опухолями. Основные клинические исследования гипометилирующих препаратов и их комбинаций представлены в табл. 4. Нарушения метилирования ДНК могут оказывать серьезное влияние на цитотоксичность определенных подтипов иммунных клеток (например, индуцируя иммуносупрессивный фенотип Т-клеточного истощения), что позволило разрабатывать препараты со сложным механизмом действия, комбинирующим в себе эпигенетическое регулирование и ингибирование иммунных контрольных точек [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение метилирования ДНК открывает новые возможности для диагностики, оценки прогноза заболевания и лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Доступность высокопроизводительных геномных технологий в клинической практике позволяет получать более точные диагностические и прогностические данные. Таким образом, выбор противоопухолевой лекарственной терапии вскоре может стать персонализированным.

Таблица 4. Клинические исследования применения гипометилирующих препаратов и их комбинаций (цит. по [2, 8, 112])

Вариант терапии	Нозология	Статус КИ
Азацитидин	ОМЛ	I фаза (NCT00652626); II фаза (NCT02458235, NCT00387647, NCT01083706, NCT02497404); III фаза (NCT00887068)
	ОЛЛ	II фаза (NCT02458235)
	МДС	I фаза (NCT00652626); II фаза (NCT02458235, NCT00384956, NCT01083706, NCT02497404, NCT00102687); III фаза (NCT01186939, NCT00887068)
	МДС высокого риска	II фаза (NCT01599325, NCT00721214); NCT00660400*; IV фаза (NCT01201811)
	ММ	I фаза (NCT00652626); NCT01050790*
	ХММЛ	II фаза (NCT01350947); II фаза (NCT01083706)
	ХМЛ	II фаза (NCT00813124)
	МФ	II фаза (NCT00569660)
	НХЛ	I фаза (NCT00652626)
	ЛХ	I фаза (NCT00652626)
Азацитидин + сорафениб	МДС	I–II фаза (NCT01254890)
	МДС высокого риска/ОМЛ	II фаза (NCT02196857)
Азацитидин + леналидомид	МДС высокого риска/ОМЛ	I–II фаза (NCT01038635)
Азацитидин + пиноменостат	р/р ОМЛ или ОМЛ с реаранжировкой 11q23	I–II фаза (NCT03701295)
Азацитидин + леналидомид + дексаметазон	ММ	I–II фаза (NCT01155583)
Азацитидин + вориностат	р/р ДВКЛ	I–II фаза (NCT01120834)
Азацитидин + R-CHOP	ДВКЛ	I–II фаза (NCT01004991)
Децитабин	ОМЛ	I фаза (NCT01378416); II фаза (NCT01687400, NCT01786343, NCT00760084, NCT00358644, NCT00416598, NCT00492401); II–III фаза (NCT00398983)
	МДС	I фаза (NCT01378416, NCT00796003); I–II фаза (NCT01165996); II фаза (NCT01687400, NCT00744757, NCT00760084, NCT00260065, NCT00067808); III фаза (NCT01751867, NCT00260832)
	МДС низкого и промежуточного-1 риска	II фаза (NCT00619099)
Гуадецитабин	ОМЛ	I фаза (NCT02293993); II фаза (NCT02348489)
	МДС	II фаза (NCT03075826)
	Т-ОЛЛ	Не проводились
Цедазуридин/децитабин	МДС и ХММЛ	I–II фаза (NCT02103478)
MG98	Т-ОЛЛ	Не проводились

Т-ОЛЛ — Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; КИ — клиническое исследование; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; МФ — миелофиброз; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; р/р — рецидив или рефрактерное течение заболевания; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз.
* Фаза КИ не указана.

Несмотря на высокую молекулярно-генетическую гетерогенность опухолевого клона, аберрантная эпигенетическая регуляция становится ключевым процессом в патогенезе гематологических опухолей. Данные заболевания можно рассматривать как модели для изучения эпигенетических путей и основных механизмов регуляции в поисках более эффективных методов лечения.

К настоящему времени включение в прогностические алгоритмы мутаций в ряде генов позволяет стратифицировать пациентов на группы риска и адаптировать существующие схемы противоопухолевой терапии. Соматические мутации в генах, кодирующих белки эпигенетической регуляции (например, *DNMT3A*, *MLL*, *IDH2*, *EZH2* и *ASXL1*), обладают важной прогностической значимостью при МДС и ОМЛ. Эпигенетическая терапия уже широко применяется в клинической практике.

Белки, участвующие в эпигенетической регуляции, являются привлекательной мишенью для таргетного ингибирования малыми молекулами. Их функциональность часто зависит от критических белково-белковых взаимодействий в макромолекулярных комплексах, а также от наличия кофакторов для осуществления ферментативной активности. Тем не менее достижение специфичности ингибиторов остается сложной задачей. Повсеместно экспрессируемые белки, участвующие в эпигенетической регуляции, задействованы как в нормальных, так и в злокачественных процессах. По этой причине рациональное использование таргетной эпигенетической терапии требует глубокого понимания механизмов и ключевых взаимодействий, приводящих к злокачественной трансформации. Эти знания также позволят преодолеть проблемы резистентности и побочных эффектов за счет разработки эффективных комбинаций традиционной противоопухолевой терапии, а также препаратов с двойной эпигенетической регуляцией.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.
Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: М.А. Михалева, О.Б. Крысюк.
Сбор и обработка данных: М.А. Михалева, А.А. Жернякова.
Предоставление материалов исследования: М.А. Михалева, А.А. Жернякова, О.Б. Крысюк.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: М.А. Михалева, А.А. Жернякова, О.Б. Крысюк.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.
Административная поддержка: С.В. Сидоркевич.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: M.A. Mikhaleva, O.B. Krysiuk.
Data collection and processing: M.A. Mikhaleva, A.A. Zherniakova.
Research materials provision: M.A. Mikhaleva, A.A. Zherniakova, O.B. Krysiuk.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: M.A. Mikhaleva, A.A. Zherniakova, O.B. Krysiuk.
Final approval of manuscript: all authors.
Administrative support: S.V. Sidorkevich.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

М.А. Михалева — https://orcid.org/0000-0002-2135-2051

А.А. Жернякова — https://orcid.org/0000-0001-9260-3025

О.Б. Крысюк — https://orcid.org/0000-0002-5083-915X

С.В. Сидоркевич — https://orcid.org/0000-0001-9931-9406

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Guillamot M, Cimmino L, Aifantis I. The impact of DNA methylation in hematopoietic malignancies. Trends Cancer. 2016;2(2):70–83. doi: 10.1016/j.trecan.2015.12.006.
2. Blecua P, Martinez-Verbo L, Esteller M. The DNA methylation landscape of hematological malignancies: an update. Mol Oncol. 2020;14(8):1616–39. doi: 10.1002/1878-0261.12744.
3. Pechalrieu D, Etievant C, Arimondo PB. DNA methyltransferase inhibitors in cancer: from pharmacology to translational studies. Biochem Pharmacol. 2017;129:1–13. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.004.
4. Shanmugam G, Rakshit S, Sarkar K. HDAC inhibitors: Targets for tumor therapy, immune modulation and lung diseases. Transl Oncol. 2022;16:101312. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101312.
5. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008;358(11):1148–59. doi: 10.1056/NEJMra072067.
6. Лавров С.А., Кибанов М.В. Некодирующие РНК и структура хроматина. Успехи биологической химии. 2007;47:53–88. [Lavrov S.A., Kibanov M.V. Non-coding RNAs and chromatin structure. Uspekhi biologicheskoi khimii. 2007;47:53–88. (In Russ)]
7. Rice KL, Hormaeche I, Licht JD. Epigenetic regulation of normal and malignant hematopoiesis. Oncogene. 2007;26(47):6697–714. doi: 10.1038/sj.onc.1210755.
8. Zhao A, Wang B, Chen C, et al. Epigenetic regulation in hematopoiesis and its implications in the targeted therapy of hematologic malignancies. Sig Transduct Target Ther. 2023;8(1):71. doi: 10.1038/s41392-023-01342-6.
9. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature. 2007;447(7143):407–12. doi: 10.1038/nature05915.
10. Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. Nat Genet. 2007;39(3):311–8. doi: 10.1038/ng1966.
11. Spektor R, Tippens ND, Mimoso CA, et al. methyl-ATAC-seq measures DNA methylation at accessible chromatin. Genome Res. 2019;29(6):969–77. doi: 10.1101/gr.245399.118.
12. Al Ojaimi M, Banimortada BJ, Othman A, et al. Disorders of histone methylation: molecular basis and clinical syndromes. Clin Genet. 2022;102(3):169–81. doi: 10.1111/cge.14181.
13. Liu M-K, Sun X-J, Gao X-D, et al. Methylation alterations and advance of treatment in lymphoma. Front Biosci. 2021;26(9):602–13. doi: 10.52586/4970.
14. Ward M, McEwan C, Mills JD, Janitz M. Conservation and tissue-specific transcription patterns of long noncoding RNAs. J Hum Transcr. 2015;1(1):2–9. doi: 10.3109/23324015.2015.1077591.
15. Liu Y, Cheng Z, Pang Y, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia. J Hematol Oncol. 2019;12(1):51. doi: 10.1186/s13045-019-0734-5.
16. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. Cell. 2018;173(1):20–51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
17. Chaidos A, Caputo V, Karadimitris A. Inhibition of bromodomain and extra-terminal proteins (BET) as a potential therapeutic approach in haematological malignancies: emerging preclinical and clinical evidence. Ther Adv Hematol. 2015;6(3):128–41. doi: 10.1177/2040620715576662.
18. Yan J, Diaz J, Jiao J, et al. Perturbation of BRD4 protein function by BRD4-NUT protein abrogates cellular differentiation in NUT midline carcinoma. J Biol Chem. 2011;286(31):27663–75. doi: 10.1074/jbc.M111.246975.
19. Bannister AJ, Kouzarides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. Nature. 1996;384(6610):641–3. doi: 10.1038/384641a0.
20. Brown JA. Patent spotlight: small-molecule lysine acetyltransferase inhibitors (KATi). Pharm Pat Anal. 2020;9(1):17–28. doi: 10.4155/ppa-2019-0025.
21. Yang Y, Kueh AJ, Grant ZL, et al. The histone lysine acetyltransferase HBO1 (KAT7) regulates hematopoietic stem cell quiescence and self-renewal. Blood. 2022;139(6):845–58. doi: 10.1182/blood.2021013954.
22. Lemercier C, Brocard MP, Puvion-Dutilleul F, et al. Class II histone deacetylases are directly recruited by BCL6 transcriptional repressor. J Biol Chem. 2002;277(24):22045–52. doi: 10.1074/jbc.M201736200.
23. Marquard L, Poulsen CB, Gjerdrum LM, et al. Histone deacetylase 1, 2, 6 and acetylated histone H4 in B- and T-cell lymphomas. Histopathology. 2009;54(6):688–98. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03290.x.
24. Barneda-Zahonero B, Collazo O, Azagra A, et al. The transcriptional repressor HDAC7 promotes apoptosis and c-Myc downregulation in particular types of leukemia and lymphoma. Cell Death Dis. 2015;6(2):e1635. doi: 10.1038/cddis.2014.594.
25. Bae J, Hideshima T, Tai YT, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor ACY241 enhances anti-tumor activities of antigen-specific central memory cytotoxic T lymphocytes against multiple myeloma and solid tumors. Leukemia. 2018;32(9):1932–47. doi: 10.1038/s41375-018-0062-8.
26. Ruzic D, Djoković N, Srdić-Rajić T, et al. Targeting Histone Deacetylases: Opportunities for Cancer Treatment and Chemoprevention. Pharmaceutics. 2022;14(1):209. doi: 10.3390/pharmaceutics14010209.
27. Coles AH, Jones SN. The ING gene family in the regulation of cell growth and tumorigenesis. J Cell Physiol. 2009;218(1):45–57. doi: 10.1002/jcp.21583.
28. Dialynas GK, Vitalini MW, Wallrath LL. Linking Heterochromatin Protein 1 (HP1) to cancer progression. Mutat Res. 2008;647(1–2):13–20. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.09.007.
29. Wang GG, Song J, Wang Z, et al. Haematopoietic malignancies caused by dysregulation of a chromatin-binding PHD finger. Nature. 2009;459(7248):847–51. doi: 10.1038/nature08036.
30. Xia ZB, Anderson M, Diaz MO, Zeleznik-Le NJ. MLL repression domain interacts with histone deacetylases, the polycomb group proteins HPC2 and BMI-1, and the corepressor C-terminal-binding protein. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(14):8342–7. doi: 10.1073/pnas.1436338100.
31. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. Nature. 2011;476(7360):298–303. doi: 10.1038/nature10351.
32. Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, et al. KMT2A: Umbrella Gene for Multiple Diseases. Genes (Basel). 2022;13(3):514. doi: 10.3390/genes13030514.

33. Leeman-Neill RJ, Soderquist CR, Montanari F, et al. Phenogenomic heterogeneity of post-transplant plasmablastic lymphomas. Haematologica. 2022;107(1):201–10. doi: 10.3324/haematol.2020.267294.

34. Zhang J, Dominguez-Sola D, Hussein S, et al. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis. Nat Med. 2015;21(10):1190–8. doi: 10.1038/nm.3940.

35. Papakonstantinou N, Ntoufa S, Chartomatsidou E, et al. The histone methyltransferase EZH2 as a novel prosurvival factor in clinically aggressive chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget. 2016;7(24):35946–59. doi: 10.18632/oncotarget.9371.

36. Yap DB, Chu J, Berg T, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation. Blood. 2011;117(8):2451–9. doi: 10.1182/blood-2010-11-321208.

37. Yan J, Ng SB, Tay JL, et al. EZH2 overexpression in natural killer/T-cell lymphoma confers growth advantage independently of histone methyltransferase activity. Blood. 2013;121(22):4512–20. doi: 10.1182/blood-2012-08-450494.

38. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, et al. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood. 2011;118(13):3645–56. doi: 10.1182/blood-2011-04-346643.

39. Greenblatt SM, Man N, Hamard PJ, et al. CARM1 Is Essential for Myeloid Leukemogenesis but Dispensable for Normal Hematopoiesis. Cancer Cell. 2018;33(6):1111–27.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2018.05.007.

40. Shokri G, Doudi S, Fathi-Roudsari M, et al. Targeting histone demethylases KDM5A and KDM5B in AML cancer cells: A comparative view. Leuk Res. 2018;68:105–11. doi: 10.1016/j.leukres.2018.02.003.

41. Zhang S, Liu M, Yao Y, et al. Targeting LSD1 for acute myeloid leukemia (AML) treatment. Pharmacol Res. 2021;164:105335. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105335.

42. Xu S, Wang S, Xing S, et al. KDM5A suppresses PML-RARα target gene expression and APL differentiation through repressing H3K4me2. Blood Adv. 2021;5(17):3241–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002819.

43. Tatsumi G, Kawahara M, Yamamoto R, et al. LSD1-mediated repression of GFI1 super-enhancer plays an essential role in erythroleukemia. Leukemia. 2020;34(3):746–58. doi: 10.1038/s41375-019-0614-6.

44. Hu X, Li X, Valverde K, et al. LSD1-mediated epigenetic modification is required for TAL1 function and hematopoiesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(25):10141–6. doi: 10.1073/pnas.0900437106.

45. Kohrogi K, Hino S, Sakamoto A, et al. LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBPα. Blood Adv. 2021;5(9):2305–18. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003521.

46. Xue S, Lam YM, He Z, et al. Histone lysine demethylase KDM5B maintains chronic myeloid leukemia via multiple epigenetic actions. Exp Hematol. 2020;82:53–65. doi: 10.1016/j.exphem.2020.01.006.

47. Nan X, Meehan RR, Bird A. Dissection of the methyl-CpG binding domain from the chromosomal protein MeCP2. Nucleic Acids Res. 1993;21(21):4886–92. doi: 10.1093/nar/21.21.4886.

48. Meehan RR, Lewis JD, McKay S, et al. Identification of a mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs. Cell. 1989;58(3):499–507. doi: 10.1016/0092-8674(89)90430-3.

49. Sharma ND, Nickl CK, Kang H, et al. Epigenetic silencing of SOCS5 potentiates JAK-STAT signaling and progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Sci. 2019;110(6):1931–46. doi: 10.1111/cas.14021.

50. Li Q, Lan Q, Zhang Y, et al. Role of one-carbon metabolizing pathway genes and gene-nutrient interaction in the risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control. 2013;24(10):1875–84. doi: 10.1007/s10552-013-0264-3.

51. Li ZY, Yang L, Liu XJ, et al. The Long Noncoding RNA MEG3 and its Target miR-147 Regulate JAK/STAT Pathway in Advanced Chronic Myeloid Leukemia. EBioMedicine. 2018;34:61–75. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.013.

52. Harikrishnan KN, Bassal S, Tikellis C, El-Osta A. Expression analysis of the epigenetic methyltransferases and methyl-CpG binding protein families in the normal B-cell and B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Cancer Biol Ther. 2004;3(10):989–94. doi: 10.4161/cbt.3.10.1137.

53. Каплун Д.С., Калюжный Д.Н., Прохорчук Е.Б., Женило С.В. Метилирование ДНК: распределение в геноме, механизм регуляции и мишень для терапии. Acta Naturae. 2022;14(4):4–19. doi: 10.32607/actanaturae.11822. [Kaplun D.S., Kaluzhny D.N., Prokhortchouk E.B., Zhenilo S.V. DNA Methylation: Genomewide Distribution, Regulatory Mechanism and Therapy Target. Acta Naturae. 2022;14(4):4–19. doi: 10.32607/actanaturae.11822. (In Russ)]

54. Hudson NO, Buck-Koehntop BA. Zinc Finger Readers of Methylated DNA. Molecules. 2018;23(10):2555. doi: 10.3390/molecules23102555.

55. Cofre J, Menezes JR, Pizzatti L, Abdelhay E. Knock-down of Kaiso induces proliferation and blocks granulocytic differentiation in blast crisis of chronic myeloid leukemia. Cancer Cell Int. 2012;12(1):28. doi: 10.1186/1475-2867-12-28.

56. Filion GJ, Zhenilo S, Salozhin S, et al. A family of human zinc finger proteins that bind methylated DNA and repress transcription. Mol Cell Biol. 2006;26(1):169–81. doi: 10.1128/MCB.26.1.169-181.2006.

57. Prokhortchouk A, Hendrich B, Jørgensen H, et al. The p120 catenin partner Kaiso is a DNA methylation-dependent transcriptional repressor. Genes Dev. 2001;15(13):1613–8. doi: 10.1101/gad.198501.

58. Gu C, Yin Z, Nie H, et al. Identification of berberine as a novel drug for the treatment of multiple myeloma via targeting UHRF1. BMC Biol. 2020;18(1):33. doi: 10.1186/s12915-020-00766-8.

59. Arita K, Ariyoshi M, Tochio H, et al. Recognition of hemi-methylated DNA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism. Nature. 2008;455(7214):818–21. doi: 10.1038/nature07249.

60. Avvakumov GV, Walker JR, Xue S, et al. Structural basis for recognition of hemi-methylated DNA by the SRA domain of human UHRF1. Nature. 2008;455(7214):822–5. doi: 10.1038/nature07273.

61. Bostick M, Kim JK, Estève PO, et al. UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells. Science. 2007;317(5845):1760–4. doi: 10.1126/science.1147939.

62. Simonetti G, Padella A, do Valle IF, et al. Aneuploid acute myeloid leukemia exhibits a signature of genomic alterations in the cell cycle and protein degradation machinery. Cancer. 2019;125(5):712–25. doi: 10.1002/cncr.31837.

63. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. Nat Genet. 1998;19(3):219–20. doi: 10.1038/890.

64. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. Cell. 1999;99(3):247–57. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81656-6.

65. Pradhan S, Bacolla A, Wells RD, Roberts RJ. Recombinant human DNA (cytosine-5) methyltransferase. I. Expression, purification, and comparison of de novo and maintenance methylation. J Biol Chem. 1999;274(46):33002–10. doi: 10.1074/jbc.274.46.33002.

66. Mortusewicz O, Schermelleh L, Walter J, et al. Recruitment of DNA methyltransferase I to DNA repair sites. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(25):8905–9. doi: 10.1073/pnas.0501034102.

67. Zebardast S, Sahmani M, Mohammadi S, et al. The Gene Expression Profile and DNA Methylation Pattern of CDH1 and DNMT1 Genes in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). Rep Biochem Mol Biol. 2020;8(4):454–7.

68. Mizuno S, Chijiwa T, Okamura T, et al. Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. Blood. 2001;97(5):1172–9. doi: 10.1182/blood.v97.5.1172.

69. Robaina MC, Mazzoccoli L, Arruda VO, et al. Deregulation of DNMT1, DNMT3B and miR-29s in Burkitt lymphoma suggests novel contribution for disease pathogenesis. Exp Mol Pathol. 2015;98(2):200–7. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.03.006.

70. Zhang TJ, Zhang LC, Xu ZJ, Zhou JD. Expression and prognosis analysis of DNMT family in acute myeloid leukemia. Aging (Albany NY). 2020;12(14):14677–90. doi: 10.18632/aging.103520.

71. Poole CJ, Zheng W, Lodh A, et al. DNMT3B overexpression contributes to aberrant DNA methylation and MYC-driven tumor maintenance in T-ALL and Burkitt's lymphoma. Oncotarget. 2017;8(44):76898–920. doi: 10.18632/oncotarget.20176.

72. Amara K, Ziadi S, Hachana M, et al. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. Cancer Sci. 2010;101(7):1722–30. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01569.x.

73. Zhao H, Zhang LE, Guo S, et al. Overexpression of DNA methyltransferase 1 as a negative independent prognostic factor in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like regimen and rituximab. Oncol Lett. 2015;9(5):2307–12. doi: 10.3892/ol.2015.3038.

74. Wang XX, Zhang H, Li Y. Preliminary study on the role of miR-148a and DNMT1 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Mol Med Rep. 2019;19(4):2943–52. doi: 10.3892/mmr.2019.9913.

75. Haque S, Vaiselbuh SR. Exosomal DNMT1 mRNA transcript is elevated in acute lymphoblastic leukemia which might reprograms leukemia progression. Cancer Genet. 2022;260–261:57–64. doi: 10.1016/j.cancergen.2021.07.004.

76. Li M, Qi L, Xu JB, et al. Methylation of the Promoter Region of the Tight Junction Protein-1 by DNMT1 Induces EMT-like Features in Multiple Myeloma. Mol Ther Oncolytics. 2020;19:197–207. doi: 10.1016/j.omto.2020.10.004.

77. Huang H, Jiang X, Li Z, et al. TET1 plays an essential oncogenic role in MLL–rearranged leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(29):11994–9. doi: 10.1073/pnas.1310656110.

78. Vitkevičienė A, Skliutė G, Žučenka A, et al. Potential Prognostic Markers for Relapsed/Refractory vs. Responsive Acute Myeloid Leukemia. Cancers (Basel). 2022;14(11):2752. doi: 10.3390/cancers14112752.

79. Huang Y, Wei J, Huang X, et al. Comprehensively analyze the expression and prognostic role for ten-eleven translocations (TETs) in acute myeloid leukemia. Transl Cancer Res. 2020;9(11):7259–83. doi: 10.21037/tcr-20-3149.

80. Van Damme M, Crompot E, Meuleman N, et al. Characterization of TET and IDH gene expression in chronic lymphocytic leukemia: comparison with normal B cells and prognostic significance. Clin Epigenetics. 2016;8:132. doi: 10.1186/s13148-016-0298-y.

81. Zhang T, Zhao Y, Zhao Y, Zhou J. Expression and prognosis analysis of TET family in acute myeloid leukemia. Aging (Albany NY). 2020;12(6):5031–47. doi: 10.18632/aging.102928.

82. Conticello SG, Thomas CJ, Petersen-Mahrt SK, Neuberger MS. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases. Mol Biol Evol. 2005;22(2):367–77. doi: 10.1093/molbev/msi026.

83. Harris RS, Liddament MT. Retroviral restriction by APOBEC proteins. Nat Rev Immunol. 2004;4(11):868–77. doi: 10.1038/nri1489.

84. Ferreira PG, Jares P, Rico D, et al. Transcriptome characterization by RNA sequencing identifies a major molecular and clinical subdivision in chronic lymphocytic leukemia. Genome Res. 2014;24(2):212–26. doi: 10.1101/gr.152132.112.

85. Cifola I, Lionetti M, Pinatel E, et al. Whole-exome sequencing of primary plasma cell leukemia discloses heterogeneous mutational patterns. Oncotarget. 2015;6(19):17543–58. doi: 10.18632/oncotarget.4028.

86. Ren W, Ye X, Su H, et al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2018;131(24):2670–81. doi: 10.1182/blood-2017-11-817601.
87. Bhutani N, Brady JJ, Damian M, et al. Reprogramming towards pluripotency requires AID-dependent DNA demethylation. Nature. 2010;463(7284):1042–7. doi: 10.1038/nature08752.
88. Conticello SG. The AID/APOBEC family of nucleic acid mutators. Genome Biol. 2008;9(6):229. doi: 10.1186/gb-2008-9-6-229.
89. Rogozin IB, Basu MK, Jordan IK, et al. APOBEC4, a new member of the AID/APOBEC family of polynucleotide (deoxy)cytidine deaminases predicted by computational analysis. Cell Cycle. 2005;4(9):1281–5. doi: 10.4161/cc.4.9.1994.
90. Muto T, Muramatsu M, Taniwaki M, et al. Isolation, tissue distribution, and chromosomal localization of the human activation-induced cytidine deaminase (AID) gene. Genomics. 2000;68(1):85–8. doi: 10.1006/geno.2000.6268.
91. Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. Nature. 2012;489(7414):101–8. doi: 10.1038/nature11233.
92. Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. Cancer Cell. 2016;29(4):452–63. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.
93. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer. 2006;6(11):857–66. doi: 10.1038/nrc1997.
94. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281–97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
95. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. Cancer Res. 2006;66(15):7390–4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0800.
96. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007;128(4):683–92. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.029.
97. Aran D, Sabato S, Hellman A. DNA methylation of distal regulatory sites characterizes dysregulation of cancer genes. Genome Biol. 2013;14(3):R21. doi: 10.1186/gb-2013-14-3-r21.
98. Bird A, Taggart M, Frommer M, et al. A fraction of the mouse genome that is derived from islands of nonmethylated, CpG-rich DNA. Cell. 1985;40(1):91–9. doi: 10.1016/0092-8674(85)90312-5.
99. Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. J Mol Biol. 1987;196(2):261–82. doi: 10.1016/0022-2836(87)90689-9.
100. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(6):3740–5. doi: 10.1073/pnas.052410099.
101. Maunakea AK, Nagarajan RP, Bilenky M, et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. Nature. 2010;466(7303):253–7. doi: 10.1038/nature09165.
102. Stadler MB, Murr R, Burger L, et al. DNA-binding factors shape the mouse methylome at distal regulatory regions. Nature. 2011;480(7378):490–5. doi: 10.1038/nature10716.
103. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. Genes Dev. 2011;25(10):1010–22. doi: 10.1101/gad.2037511.
104. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(5):1412–7. doi: 10.1073/pnas.0510310103.
105. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. Nature. 1993;366(6453):362–5. doi: 10.1038/366362a0.
106. Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. Trends Genet. 2021;37(11):1012–27. doi: 10.1016/j.tig.2021.05.002.
107. Laird PW, Jaenisch R. DNA methylation and cancer. Hum Mol Genet. 1994;3(Spec No):1487–95. doi: 10.1093/hmg/3.suppl_1.1487.
108. Niederwieser C, Kohlschmidt J, Volinia S, et al. Prognostic and biologic significance of DNMT3B expression in older patients with cytogenetically normal primary acute myeloid leukemia. Leukemia. 2015;29(3):567–75. doi: 10.1038/leu.2014.267.
109. Kalinkova L, Sevcikova A, Stevurkova V, et al. Targeting DNA Methylation in Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, and Lymphoma: A Potential Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Tool. Int J Mol Sci. 2022;24(1):633. doi: 10.3390/ijms24010633.
110. Hetzel S, Mattei AL, Kretzmer H, et al. Acute lymphoblastic leukemia displays a distinct highly methylated genome. Nat Cancer. 2022;3(6):768–82. doi: 10.1038/s43018-022-00370-5.
111. Bensberg M, Rundquist O, Selimović A, et al. TET2 as a tumor suppressor and therapeutic target in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2021;118(34):e2110758118. doi: 10.1073/pnas.2110758118.
112. Letafati A, Mehdigholian Chaijani R, Edalat F, et al. Advances in epigenetic treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: a comprehensive review. Clin Epigenetics. 2025;17(1):39. doi: 10.1186/s13148-025-01841-z.
113. Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2010;28(4):605–13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4781.
114. Noguera-Castells A, Campillo-Marcos I, Davalos V, et al. DNA methylation profiling of myelodysplastic syndromes and clinical response to azacitidine: A multicentre retrospective study. Br J Haematol. 2024;204(5):1838–43. doi: 10.1111/bjh.19392.
115. Aggerholm A, Holm MS, Guldberg P, et al. Promoter hypermethylation of p15INK4B, HIC1, CDH1, and ER is frequent in myelodysplastic syndrome and predicts poor prognosis in early-stage patients. Eur J Haematol. 2006;76(1):23–32. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00559.x.
116. Yamazaki J, Taby R, Vasanthakumar A, et al. Effects of TET2 mutations on DNA methylation in chronic myelomonocytic leukemia. Epigenetics. 2012;7(2):201–7. doi: 10.4161/epi.7.2.19015.
117. Muylaert C, Van Hemelrijck LA, Maes A, et al. Aberrant DNA methylation in multiple myeloma: A major obstacle or an opportunity? Front Oncol. 2022;12:979569. doi: 10.3389/fonc.2022.979569.
118. Duran-Ferrer M, Martín-Subero JI. Epigenomic Characterization of Lymphoid Neoplasms. Annu Rev Pathol. 2024;19:371–96. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051122-100856.
119. Salhia B, Baker A, Ahmann G, et al. DNA methylation analysis determines the high frequency of genic hypomethylation and low frequency of hypermethylation events in plasma cell tumors. Cancer Res. 2010;70(17):6934–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0282.
120. Heuck CJ, Mehta J, Bhagat T, et al. Myeloma is characterized by stage-specific alterations in DNA methylation that occur early during myelomagenesis. J Immunol. 2013;190(6):2966–75. doi: 10.4049/jimmunol.1202493.
121. Tuncel FC, Serin I, Pehlivan S, et al. Epigenetic and genetic investigation of SOCS-1 gene in patients with multiple myeloma. Blood Res. 2022;57(4):250–5. doi: 10.5045/br.2022.2022097.
122. Zhang X, Wang H, Zhang Y, Wang X. Advances in epigenetic alterations of chronic lymphocytic leukemia: from pathogenesis to treatment. Clin Exp Med. 2024;24(1):54. doi: 10.1007/s10238-023-01268-x.
123. Maiques-Diaz A, Martin-Subero JI. Biological, prognostic, and therapeutic impact of the epigenome in CLL. Semin Hematol. 2024;61(3):172–80. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.005.
124. Siref A, McCormack C, Huang Q, et al. Diminished expression of 5hmc in Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin lymphoma is a common epigenetic marker. Leuk Res. 2020;96:106408. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106408.
125. Clozel T, Yang S, Elstrom RL, et al. Mechanism-based epigenetic chemosensitization therapy of diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Discov. 2013;3(9):1002–19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0117.
126. Kretzmer H, Bernhart SH, Wang W, et al. DNA methylome analysis in Burkitt and follicular lymphomas identifies differentially methylated regions linked to somatic mutation and transcriptional control. Nat Genet. 2015;47(11):1316–25. doi: 10.1038/ng.3413.
127. Kurdyukov S, Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. Biology (Basel). 2016;5(1):3. doi: 10.3390/biology5010003.
128. Bernstein BE, Stamatoyannopoulos JA, Costello JF, et al. The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium. Nat Biotechnol. 2010;28(10):1045–8. doi: 10.1038/nbt1010-1045.
129. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89(5):1827–31. doi: 10.1073/pnas.89.5.1827.
130. Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, et al. Methylation–specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(18):9821–6. doi: 10.1073/pnas.93.18.9821.
131. Rauluseviciute I, Drabløs F, Rye MB. DNA methylation data by sequencing: experimental approaches and recommendations for tools and pipelines for data analysis. Clin Epigenetics. 2019;11(1):193. doi: 10.1186/s13148-019-0795-x.
132. Meissner A, Gnirke A, Bell GW, et al. Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis. Nucleic Acids Res. 2005;33(18):5868–77. doi: 10.1093/nar/gki901.
133. Gupta R, Nagarajan A, Wajapeyee N. Advances in genome-wide DNA methylation analysis. Biotechniques. 2010;49(4):iii–xi. doi: 10.2144/000113493.
134. Скрябин Н.А., Кашеварова А.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологи. Сибирский онкологический журнал. 2013;1(6):64–9. [Skryabin N.A., Kashevarova A.A., Denisov E.V., Lebedev I.N. Methods of DNA methylation analysis: possibilities and limitations of their application in oncology. Siberian journal of oncology. 2013;1(6):64–9. (In Russ)]
135. Bonora G, Rubbi L, Morselli M, et al. DNA methylation estimation using methylation-sensitive restriction enzyme bisulfite sequencing (MREBS). PLoS One. 2019;14(4):e0214368. doi: 10.1371/journal.pone.0214368.
136. Issa JJ, Roboz G, Rizzieri D, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. Lancet Oncol. 2015;16(9):1099–110. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00038-8.
137. Dhillon S. Decitabine/Cedazuridine: First Approval. Drugs. 2020;80(13):1373–8. doi: 10.1007/s40265-020-01389-7.
138. Klisovic RB, Stock W, Cataland S, et al. A phase I biological study of MG98, an oligodeoxynucleotide antisense to DNA methyltransferase 1, in patients with high-risk myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2008;14(8):2444–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1320.